

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Tagraxofusp (Blastische plasmazytoide dendritische
Zellneoplasie, Erstlinie)

Vom 2. Dezember 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tagraxofusp (Elzonris) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Tagraxofusp ist der 15. Juni 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 14. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Tagraxofusp zur Behandlung der blastischen plasmazytoiden dendritischen Zellneoplasie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. September 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G12-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tagraxofusp nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Tagraxofusp (Elzonris) gemäß Fachinformation

Elzonris wird angewendet als Monotherapie zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN).

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Dezember 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Erwachsene mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tagraxofusp wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Bei der für die Nutzenbewertung vorgelegten Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine abgeschlossene multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie (Dosisescalation und -expansion) zur Behandlung von Erwachsenen mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) in der Erstlinie oder rezidivierend/refraktär sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit akuter myeloischer Leukämie mit Tagraxofusp.

Die Studie ist in vier Abschnitte gegliedert: Dosisescalation (Stufe 1), Erweiterungsstufe (Stufe 2), pivotale Studie (Stufe 3) und offene Verlängerung (Stufe 4). In Stufe 1 (Dosisescalation) wurde die maximal verträgliche Dosis oder die maximal getestete Dosis ohne Auftreten multipler dosislimitierender Toxizitäten bestimmt. In Stufe 2 (Erweiterungsstufe) wurde die Wirksamkeit sowie die Sicherheit der mit der in Stufe 1 bestimmten maximal verträglichen Dosis oder maximal getesteten Dosis untersucht. Stufe 3 umfasst die pivotale Kohorte zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit. In Stufe 4 (offene Verlängerung) erfolgten weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsuntersuchungen. In die Stufen 1, 2 und 4 waren unter anderem auch Patientinnen und Patienten mit indikationsfremden Diagnosen wie rezidivierend/refraktärer blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie und akuter myeloischer Leukämie eingeschlossen.

Patientinnen und Patienten mit bekannter aktiver oder vermuteter ZNS-Leukämie wurden nicht in die Studie einbezogen. Es ist nicht bekannt, ob Tagraxofusp die Blut-Hirn-Schranke passiert.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den Stufen 1-3 erfolgte zulassungskonform mit einer flüssigen Darreichungsform und einer Dosierung von 12 µg/kg/Tag Tagraxofusp. In Stufe 4 wurden die Patientinnen und Patienten mit einer nicht zulassungskonformen lyophilisierten Darreichungsform behandelt.

Insgesamt wurden 29 Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie in Erstlinie, welche mit der zulassungskonformen flüssigen Darreichungsform und einer Dosierung von 12 µg/kg/Tag behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen: drei Patientinnen und Patienten in Stufe 1, 13 Patientinnen und Patienten in Stufe 2 und 13 Patientinnen und Patienten in Stufe 3.

Vor Erstellung des SAP wurden 3 Interimsanalysen (Datenschnitte: 16. Juli 2015, 30. Oktober 2015, 29. August 2016) durchgeführt. Nachfolgend wurden 5 Datenschnitte durchgeführt, davon waren zwei laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers für die FDA (25.09.2017 und 13.03.2020) und drei für die EMA (31.01.2018, 03.10.2018 und 30.06.2019).

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war für Stufe 3 (pivotale Kohorte) die Komplettremission CR/CRc), definiert sowohl als komplettes Ansprechen (CR) als auch als komplettes Ansprechen mit minimaler residueller Hautanomalie (CRc). Für die Stufen 1 und 2 waren u.a. sekundäre und explorative Wirksamkeitsendpunkte die Komplettremission (CR/CRc) und die Dauer der Komplettremissionsrate und für Stufe 3 unter anderem die Rate der Stammzelltransplantationen (SZT). Für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Rate SZT und die Sicherheitsendpunkte wurden gepoolte Endpunktanalysen aller Stufen geplant.

Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben war in der Studie STML-401-0114 operationalisiert als Zeit von der ersten Tagraxofusp-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen, lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Morbidität

Zur Erhebung der Hautveränderungen mittels mSWAT

Mit dem Krankheitsbild der BPDCN gehen äußerlich gut sichtbare, häufig schmerzende und / oder juckende Hautveränderungen einher, die eine Belastung für die betroffene Patientin/ den betroffenen Patienten darstellen. In Abhängigkeit von der Definition und Operationalisierung entsprechender Endpunkte, können Veränderungen der Haut grundsätzlich patientenrelevante Ergebnisse darstellen.

Sowohl bei der Beurteilung der Komplettremission als auch des Progressionsfreien Überlebens fließt die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut ein. Diese erfolgte im Rahmen der Studie STML-401-0114 mittels des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT). Für die Beurteilung der Hautveränderungen wurden hierbei zwischen Patches, Plaques und Tumoren unterschieden. Die Berechnung des mSWAT erfolgte im Rahmen der Studie, indem die Anteile der erkrankten Hautareale (% der Gesamtkörperoberfläche) mit den Gewichtungsfaktoren 1 für Patches, 2 für Plaques und 4 für Tumore multipliziert wurden und ein gemeinsamer Score gebildet wurde.

Zur Bewertung der Validität und Reliabilität in der vorliegenden Bewertungssituation fehlen jedoch Informationen zur (evidenzbasierten) Grundlage der verwendeten Gewichtungsfaktoren für die Art der Hautveränderung (Patches, Plaques, Tumoren) sowie zur Interrater-Reliabilität, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offen bleiben. Zudem wurde eine Quantifizierung der Hautveränderungen mittels des mSWAT zu jeder Hautmessung erst im

Verlauf der Studie spezifiziert, weshalb unklar ist, inwiefern das Messvorgehen zwischen allen Stufen bzw. im gesamten Studienverlauf miteinander vergleichbar ist.

Es besteht somit zum einen Zweifel, ob das für die Beurteilung des Hautansprechens verwendete Messinstrument mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um die kutane Krankheitslast abzubilden und zum anderen, ob diesbezüglich in der vorliegenden Studie stringent objektive Messungen vorgelegen haben.

Insgesamt liegen im Dossier keine adäquaten aggregierten Ergebnisse zum mSWAT vor, weshalb keine Ergebnisse zum mSWAT abgebildet werden können.

Progressionsfreies Überleben

Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie STML-401-0114 erhoben und definiert als die Zeit ab Beginn der Behandlung mit Tagraxofusp bis zum Eintreten einer Progression und/oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Bei Patientinnen und Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, schloss das progressionsfreie Überleben die Zeit bis zur Progression oder Tod nach der Transplantation ein.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst.

Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren und Laborparametern. Daher wird die Erhebung der Krankheitsprogression dieser Bereiche als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Die Erhebung der Krankheitsprogression in dem Kompartiment Haut erfolgte mittels des Modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT). Angesichts der vorliegenden Operationalisierung bestehen jedoch Zweifel, wie oben dargelegt, ob die Erhebung von Hautveränderungen anhand des Messinstrumentes mSWAT ausreichend valide und reliabel ist, um relevante Hautveränderungen abzubilden.

Aus den genannten Gründen wird der Endpunkt PFS zwar abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Komplettremission (CR/CRc)

Der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) war in der Studie STML-401-0114 der primäre Wirksamkeitsendpunkt für Stufe 3 in der Erstlinientherapie und erfasste Patientinnen und Patienten mit Komplettremission (CR) und Komplettremission mit minimaler residualer Hautanomalie (CRc). Der Endpunkt CRc sowie der primäre Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wurden in dieser Form erst im Studienverlauf definiert.

Eine Komplettremission (CR), definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten, kann bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet grundsätzlich ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für Therapieentscheidungen sein. Eine CR in Verbindung mit einem spürbaren Verschwinden von Krankheitssymptomen ist patientenrelevant.

Die Beurteilung der Komplettremission (CR) stützte sich in der Studie hauptsächlich auf bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen. Die Erhebung der Krankheitssymptome in den Kompartimenten Knochenmark, peripheres Blut, Lymphknoten sowie Milz und Leber erfolgte anhand der Kriterien von Cheson². Lediglich für das Kompartiment Haut erfolgte eine indirekte Erhebung von für Patientinnen und Patienten potentiell spürbaren Krankheitssymptomen mittels des mSWAT.

Es ist zu berücksichtigen, dass zur Operationalisierung des Endpunktes Komplettremission, insbesondere hinsichtlich der Standardisierung der Erhebungszeitpunkte sowie der einheitlichen Auswertung erhebliche Unklarheiten bestehen. Insgesamt variierten die Erhebungszeitpunkte sowohl zwischen den fünf unterschiedlichen Kompartimenten als auch zwischen den einzelnen Stufen. Somit erscheint nicht gesichert, in welchem zeitlichen Rahmen alle Kompartimente den Kriterien einer CR oder einer CRc entsprechen mussten, um als CR bzw. CRc erfasst zu werden. Zudem ist unklar, bis zu welchem Erhebungszeitpunkt CR bzw. CR/CRc in den jeweiligen Endpunkt einfließen sollte.

Die CRc ist definiert als das Verschwinden aller Anzeichen der Krankheit in allen Kompartimenten abgesehen von einer minimalen residualen Hautanomalie. Diese wird u. a. anhand prozentualer Veränderungen und Anteilswerte des mSWAT bestimmt. Es ist unklar, ob eine CRc, welche eine partielle oder unvollständige Erholung der Haut beinhaltet, eine vergleichbare klinische Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt.

Insgesamt bestehen Zweifel an der Aussagekraft des Endpunktes für die Bewertung von patientenrelevanten therapeutischen Effekten; der Endpunkt Komplettremission (CR/CRc) wird lediglich ergänzend dargestellt.

Davon unbenommen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Rate der Stammzelltransplantation

In der Studie STML-401-0114 wurde die Rate der Stammzelltransplantation (SZT) definiert als die Anzahl und der Anteil der Patientinnen und Patienten, die für eine SZT geeignet waren und diese erhielten.

Bei der Rate der SZT kann im vorliegenden Anwendungsgebiet in Abhängigkeit der Operationalisierung von einem patientenrelevanten Endpunkt ausgegangen werden. Jedoch ist die Erhebung des Endpunktes in der vorliegenden Studie mit Unsicherheiten behaftet. Die Erhebungszeitpunkte von SZT wurden weder vor Spezifizierung des Endpunktes noch danach deutlich. Daher erscheint unklar, ob alle SZT oder welche SZT ab wann individuell (bspw. ab Studieneinschluss) und insgesamt (ab welchem Studienzeitpunkt) erhoben und in der Rate der

² Cheson et al. 2007. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol, 25, 579-86.

SZT ausgewertet wurden. Es wurde zudem im Rahmen der Studie nicht erfasst, warum ein Patient bzw. eine Patientin keine Transplantation erhielt. Der Endpunkt Rate der Stammzelltransplantation wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

Da keine vergleichenden Daten vorliegen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Gesamtbetrachtung der Daten zur Morbidität lassen sich abschließend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse waren definiert als jegliche unerwünschten medizinischen Ereignisse, die nach der ersten Verabreichung von Tagraxofusp bis 30 Tage nach der letzten Infusion auftraten, unabhängig von deren Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

Schwere unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad ≥ 3

Ein unerwünschtes Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist bei 22 (75,9 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 1-3 der Studie STML-401-0114 und bei 9 (69,2 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 3 aufgetreten. Zu den häufigsten UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 zählten „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Bei 12 (41,4 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 1-3 und bei 4 (30,8 %) Patientinnen und Patienten in Stufe 3 ist ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten.

Als häufigste SUE sind zu nennen „Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems“, „Herzerkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, sowie „Gefäßerkrankungen“.

Abbruch wegen UEs

Bei einer Patientin bzw. einem Patienten (3,4 %) in Stufe 1-3 und bei einer Patientin bzw. einem Patienten (7,7 %) in Stufe 3 trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem klinischen Interesse traten bei nahezu 80 % der Studienteilnehmenden im SMQ „durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“ auf. Als weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind zu nennen: „Überempfindlichkeit“, „Kapillarlecksyndrom“, „Sehschärfe“ sowie „Venookklusive Erkrankungen in Folge einer Stammzelltransplantation“.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine vergleichenden Daten vorliegen.

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung von Tagraxofusp zur Erstlinienbehandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie wird die Studie STML-401-0114 zugrunde gelegt, aus der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorliegen

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie STML-401-0114 liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor.

Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Tagraxofusp zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie STML-401-0114 handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

In der Gesamtschau resultiert daraus bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Elzonris mit dem Wirkstoff Tagraxofusp.

Tagraxofusp wurde als Orphan Drug unter außergewöhnlichen Umständen zur Erstlinien-Behandlung erwachsener Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN) zugelassen.

Der Nutzenbewertung von Tagraxofusp wird die Studie STML-401-0114 zugrunde gelegt, aus der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorliegen

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie STML-401-0114 liegen keine Daten für eine vergleichende Bewertung vor.

Damit ist eine Quantifizierung des Zusatznutzens auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

In der Gesamtschau wird für Tagraxofusp zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit blastischer plasmazytoider dendritischer Zellneoplasie ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Insgesamt wird für Tagraxofusp ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Die Angaben sind insgesamt mit Unsicherheiten behaftet insbesondere aufgrund von Unsicherheiten bei den zur Berechnung herangezogenen Inzidenzraten. Zudem wurde keine notwendige Eingrenzung auf Erwachsene vorgenommen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elzonris (Wirkstoff: Tagraxofusp) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. August 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/elzonris-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tagraxofusp darf nur durch Fachärztinnen und Fachärzten für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer ein Leitfaden für Angehörige von Gesundheitsberufen sowie ein Patientenpass zur Verfügung gestellt werden.

Das Informationsmaterial enthält insbesondere Hinweise zu Anzeichen und Symptomen von bestimmten, mit dem Kapillarlecksyndrom (CLS) in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen.

Tagraxofusp soll unter Bedingungen angewendet werden, unter denen eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung sofort verfügbar ist.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die EMA wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Laut Fachinformation soll die Behandlung mit Tagraxofusp im ersten Behandlungszyklus stationär erfolgen. In nachfolgenden Behandlungszyklen kann Tagraxofusp im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum angewendet werden, das für die Intensivüberwachung von Patienten mit in Behandlung befindlichen Krebserkrankungen des blutbildenden Systems entsprechend ausgerüstet ist.

Für die Kostenberechnung werden die Fallszenarien a) rein stationäre Anwendung und b) stationäre Anwendung nur im ersten Zyklus und nachfolgend ambulante Behandlung betrachtet.

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

³ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tagraxofusp	an Tag 1-5 eines 21-Tage-Zyklus ⁴	17,4	5	87

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tagraxofusp	12 µg/kg = 924 µg	924 µg	1 x 1 mg	87	87 x 1 mg

Kosten:

Im stationären Bereich:

Tagraxofusp erfüllt gemäß Aufstellung der Informationen nach § 6 Abs. 2 KHEntgG für 2021 die Kriterien der NUB-Vereinbarung. Für diese Leistungen ist gemäß § 1 Abs. 1 der NUB-Vereinbarung für das Jahr 2021 die Vereinbarung eines krankenhausesindividuellen Entgelts gemäß § 6 Abs. 2 KHEntgG zulässig. Als Näherung wird für die Kostenberechnung der stationär anfallenden Kosten für das Arzneimittel der Herstellerabgabepreis zzgl. 19 % Mehrwertsteuer herangezogen. Die tatsächlich anfallenden Kosten können krankenhausesindividuell variieren.

⁴ Die erste Behandlung mit Tagraxofusp soll laut Fachinformation stationär erfolgen. Bei nachfolgenden Behandlungszyklen kann die Anwendung im Rahmen eines stationären Aufenthalts oder in einem geeigneten ambulanten Patientenversorgungszentrum erfolgen, das für die Intensivüberwachung von Patienten mit in Behandlung befindlichen Krebserkrankungen des blutbildenden Systems entsprechend ausgerüstet ist.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Herstellerabgabepreis)	Mehrwertsteuer (19%)	Kosten des Arzneimittels
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tagraxofusp 1 mg	1 IFK	24 600,00	4 674,00 €	29 274,00 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat				

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

Im ambulanten Bereich:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tagraxofusp 1 mg	1 IFK	30 162,41 €	1,77 €	1 722,00 €	28 438,64 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen,

werden nicht abgebildet.

Prämedikation

Die Patienten müssen laut Fachinformation etwa 60 Minuten vor Infusionsbeginn eine Vorbehandlung mit einem H1-Histamin-Antagonisten (z. B. Diphenhydramin-Hydrochlorid), einem H2-Histamin-Antagonisten (z. B. Ranitidin), einem Corticosteroid (z. B. 50 mg intravenöses Methylprednisolon oder ein gleichwertiges Arzneimittel) und Paracetamol erhalten. Im Rahmen der stationären Behandlung sind die Kosten für die Prämedikation in der Fallpauschale enthalten. Die im Rahmen der ambulanten Behandlung anfallenden zusätzlichen Kosten für die Prämedikation können aufgrund der weitgehend fehlenden Dosierungsangaben bezüglich der Prämedikation nicht genau beziffert werden.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 14. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tagraxofusp beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. September 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Oktober 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	20. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. November 2021 17. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken